

不同组合人工肝支持系统治疗 乙型肝炎病毒相关早、中期 慢加急性肝衰竭患者的疗效 及对炎症指标的影响

吴蓓^{1,2}, 杜凌遥¹, 马元吉¹, 曾义岚², 王丽², 周明², 唐红¹ (1.四川大学华西医院 感染性疾病中心, 成都 610041; 2.成都市公共卫生临床医疗中心 肝病科, 成都 610066)

摘要: 目的 比较不同组合人工肝支持系统治疗乙型肝炎病毒相关早、中期慢加急性肝衰竭 (hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 患者的疗效及对炎症指标的影响。方法 纳入2019年1月至2020年1月在成都市公共卫生临床医疗中心治疗的早、中期HBV-ACLF患者167例进行回顾性研究, 根据治疗方案不同分为双重血浆分子吸附系统 (double plasma molecular adsorption system, DPMAS) 联合血浆置换 (plasma exchange, PE) 组 (DPMAS + PE组, 86例) 和血浆胆红素吸附 (plasma bilirubin adsorption, PBA) 联合PE组 (PBA + PE组, 81例)。比较两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等的差异, 比较两组患者治疗效果的差异。结果 治疗前两组患者的年龄、性别等基线资料差异无统计学意义 ($t = -0.928$, $P = 0.355$; $\chi^2 = 0.242$, $P = 0.623$)。DPMAS + PE组和PBA + PE组患者治疗前ALT [(584.64 ± 158.33) U/L vs (601.23 ± 176.96) U/L]、AST [(489.90 ± 136.31) U/L vs (507.57 ± 141.09) U/L]、TBil [(327.92 ± 97.01) μ mol/L vs (307.19 ± 103.83) μ mol/L]、PT [(27.39 ± 3.36) s vs (26.78 ± 2.94) s]和PTA [(30.35 ± 5.08) % vs (31.19 ± 4.73) %]水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后, DPMAS + PE组患者ALT [(72.13 ± 27.37) U/L vs (88.33 ± 31.76) U/L]、AST [(52.45 ± 20.46) U/L vs (67.90 ± 24.15) U/L]和TBil [(59.71 ± 25.27) μ mol/L vs (72.87 ± 29.63) μ mol/L]水平显著低于PBA + PE组, 差异有统计学意义 ($t = -3.420$ 、 -3.087 、 -2.993 , $P = 0.001$ 、 0.003 、 0.003) ; PT [(17.97 ± 3.53) s vs (18.30 ± 3.41) s]和PTA [(65.85 ± 21.20) % vs (61.59 ± 18.67) %]水平差异无统计学意义 ($t = -0.425$ 、 0.955 , $P = 0.672$ 、 0.343)。与治疗前相比, 两组患者治疗后ALT、AST、TBil和PT水平均显著降低, PTA水平显著升高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.001)。治疗前, 两组患者PCT [(0.95 ± 0.42) μ g/L vs (0.88 ± 0.40) μ g/L]、CRP [(16.42 ± 6.04) mg/L vs (15.15 ± 5.94) mg/L]、TNF- α [(0.026 ± 0.008) μ g/L vs (0.027 ± 0.009) μ g/L]、IL-6 [(79.59 ± 8.15) ng/L vs (80.57 ± 6.65) ng/L]和IL-10 [(16.72 ± 2.46) ng/L vs (17.26 ± 2.12) ng/L]水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后, DPMAS + PE组患者PCT [(0.37 ± 0.27) μ g/L vs (0.58 ± 0.25) μ g/L]、CRP [(7.25 ± 4.41) mg/L vs (9.70 ± 5.57) mg/L]、TNF- α [(0.016 ± 0.004) μ g/L vs (0.020 ± 0.005) μ g/L]和IL-6 [(54.23 ± 9.03) ng/L vs (62.65 ± 10.82) ng/L]水平均显著低于PBA + PE组, IL-10 [(25.01 ± 3.86) ng/L vs (22.56 ± 3.51) ng/L]水平显著高于PBA + PE组, 差异均有统计学意义 ($t = -3.574$ 、 -2.181 、 -3.258 、 -3.781 、 2.969 , P 均 < 0.05)。与治疗前相比, 两组患者治疗后PCT、CRP、TNF- α 、IL-6和IL-10均显著降低, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.001)。对于早期HBV-ACLF患者, DPMAS + PE组28 d好转率和12周存活率分别为90.6% (58/64)、90.6% (58/64), 均显著高于PBA + PE组的75.8% (47/62)、75.8% (47/62), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.979$ 、 4.979 , $P = 0.026$ 、 0.026) ; 对于中期HBV-ACLF患者,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.006

基金项目: 四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目 (ZYGD20009) ; 四川省卫生健康委员会科研课题 (20PJ225)

通讯作者: 唐红 Email: htang6198@hotmail.com

DPMAS + PE组和PBA + PE组28 d好转率[68.2% (15/22) vs 52.6% (10/19)]和12周[63.6% (14/22) vs 52.6% (10/19)]存活率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.036, 0.509, P = 0.309, 0.476$)。结论与PBA + PE治疗相比, DPMAS + PE治疗有助于早、中期HBV-ACLF患者体内各种毒素和炎性介质的清除, 可改善肝功能, 提高早期HBV-ACLF患者的治疗效果。

关键词: 肝衰竭, 慢加急性; 人工肝支持系统; 炎症介质

Effects of different combinations of artificial liver support system on efficacy and inflammatory indexes of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure in early and middle stages

Wu Bei^{1,2}, Du Lingyao¹, Ma Yuanji¹, Zeng Yilan², Wang Li², Zhou Ming², Tang Hong¹ (1.Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Department of Hepatology, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China)

Abstract: Objective To compare the effects of different combinations of artificial liver support system on efficacy and inflammatory indexes of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) in early and middle stages. **Methods** A total of 167 patients with HBV-ACLF in early and middle stages in the Public Health Clinical Center of Chengdu from January 2019 to January 2020 were retrospectively enrolled. The patients were divided into double plasma molecular adsorption system (DPMAS) combined with plasma exchange (PE) group (DPMAS + PE group, 86 cases) and plasma bilirubin adsorption (PBA) combined with PE group (PBA + PE group, 81 cases) according to the therapeutic regimens. The differences of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA), procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) levels of patients between the two groups were compared. The therapeutic effects were also compared. **Results** There were no statistically significant differences in the baseline characteristics such as age and gender of patients between the two groups ($t = -0.928, P = 0.355; \chi^2 = 0.242, P = 0.623$). There were no statistically significant differences in ALT [(584.64 \pm 158.33) U/L vs (601.23 \pm 176.96) U/L], AST [(489.90 \pm 136.31) U/L vs (507.57 \pm 141.09) U/L], TBil [(327.92 \pm 97.01) μ mol/L vs (307.19 \pm 103.83) μ mol/L], PT [(27.39 \pm 3.36) s vs (26.78 \pm 2.94) s] and PTA [(30.35 \pm 5.08)% vs (31.19 \pm 4.73)%] levels of patients between DPMAS + PE group and PBA + PE group before treatment (all $P > 0.05$). After treatment, the ALT [(72.13 \pm 27.37) U/L vs (88.33 \pm 31.76) U/L], AST [(52.45 \pm 20.46) U/L vs (67.90 \pm 24.15) U/L] and TBil [(59.71 \pm 25.27) μ mol/L vs (72.87 \pm 29.63) μ mol/L] levels of patients in DPMAS + PE group were significantly lower than those of PBA + PE group, the differences were statistically significant ($t = -3.420, -3.087, -2.993; P = 0.001, 0.003, 0.003$), and there were no significant differences in PT [(17.97 \pm 3.53) s vs (18.30 \pm 3.41) s] and PTA [(65.85 \pm 21.20)% vs (61.59 \pm 18.67)%] levels of patients between the two groups ($t = -0.425, 0.955; P = 0.672, 0.343$). Compared with before treatment, the ALT, AST, TBil and PT levels decreased significantly and PTA level increased significantly of patients in both groups after treatment, the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). There were no statistically significant differences in PCT [(0.95 \pm 0.42) μ g/L vs (0.88 \pm 0.40) μ g/L], CRP [(16.42 \pm 6.04) mg/L vs (15.15 \pm 5.94) mg/L], TNF- α [(0.026 \pm 0.008) μ g/L vs (0.027 \pm 0.009) μ g/L], IL-6 [(79.59 \pm 8.15) ng/L vs (80.57 \pm 6.65) ng/L] and IL-10 [(16.72 \pm 2.46) ng/L vs (17.26 \pm 2.12) ng/L] levels of patients between DPMAS + PE group and PBA + PE group before treatment (all $P > 0.05$). After treatment, the PCT [(0.37 \pm 0.27) μ g/L vs (0.58 \pm 0.25) μ g/L], CRP [(7.25 \pm 4.41) mg/L vs (9.70 \pm 5.57) mg/L], TNF- α [(0.016 \pm 0.004) μ g/L vs (0.020 \pm 0.005) μ g/L] and IL-6 [(54.23 \pm 9.03) ng/L vs (62.65 \pm 10.82) ng/L] levels of patients in DPMAS + PE group were significantly lower than those of PBA + PE group, and the IL-10 [(25.01 \pm 3.86) ng/L vs (22.56 \pm 3.51) ng/L] level of patients in DPMAS + PE group was significantly higher than that of PBA + PE group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with before treatment, the PCT, CRP, TNF- α , IL-6 and IL-10 levels of patients in both groups decreased significantly after treatment, the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). For patients with HBV-ACLF in early stage, the improvement rate in 28 days and survival rate in 12 weeks in DPMAS + PE group were 90.6% (58/64) and 90.6% (58/64), respectively, which were significantly higher than those in PBA + PE group [75.8% (47/62), 75.8% (47/62)], the differences were statistically significant ($\chi^2 = 4.979, 4.979; P = 0.026, 0.026$). For patients with HBV-ACLF in middle stage, there were no significant differences in the improvement rate in 28 days [68.2% (15/22) vs 52.6% (10/19)]

and survival rate in 12 weeks [63.6% (14/22) vs 52.6% (10/19)] between DPMAS + PE group and PBA + PE group ($\chi^2 = 1.036$, 0.509; $P = 0.309$, 0.476). **Conclusions** Compared with PBA + PE, DPMAS + PE is more helpful for the clearance of toxins and inflammatory cytokines, and can improve the liver function of patients with HBV-ACLF in early and middle stages and improve the therapeutic effect of patients with HBV-ACLF in early stage.

Key words: Liver failure, acute-on-chronic; Artificial liver support system; Inflammatory cytokines

由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染导致的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是我国最常见的肝衰竭类型,短期病死率高达50%~90%,是我国传染病死亡的重要原因之一^[1,2]。人工肝支持系统在临床治疗肝衰竭已得到广泛认可和应用^[3,4],近年国内常用的人工肝治疗模式有血浆置换(plasma exchange, PE)、双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)、血浆胆红素吸附(plasma bilirubin adsorption, PBA)和血浆灌流(plasma perfusion, PP)等,DPMAS + PE以及PBA + PE是目前应用较多的人工肝组合技术^[5-7],本研究就这两种组合模式对早、中期乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)患者的疗效进行比较,结果如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2019年1月至2020年1月在成都市公共卫生临床医疗中心采用DPMAS + PE或PBA + PE治疗的167例早、中期HBV-ACLF患者为研究对象进行回顾性分析,其中DPMAS + PE组86例,PBA + PE组81例。本研究经医院伦理委员会审核通过(批件号: PJ-K2020-42-01),患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:参照中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组制定的《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[8]标准。包括:①有慢性乙型肝炎病史;②患者黄疸迅速加深,血清总胆红素(total bilirubin, TBil) ≥ 10 倍正常值上限(normal upper limit, ULN)或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;③有出血表现, $20\% \leq$ 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $\leq 40\%$ 或 $1.5 \leq$ 国际标准化比值(international normalized ratio, INR) < 2.6 ;④采用了DPMAS + PE或PBA + PE治疗;⑤临床资料相对完整。排除标准:①合并其他嗜肝病毒及人类免疫缺陷病毒感染;②严重活动性出血或弥散性血管内凝血;③伴有药物性、酒精性及自身免疫性疾病或肿瘤;④合并其他严重的全身性疾病。

1.3 主要仪器设备 持续血液净化系统7106505(德

国贝朗)、膜型血浆分离器OP08(日本旭化成)、血浆胆红素吸附器BS330(中国珠海健帆)、血液灌流器HA330-II(中国珠海健帆)、体外循环管路657(德国贝朗)。

1.4 治疗方法 两组患者均给予护肝、降酶、退黄及输注白蛋白、血浆、维持水电解质平衡等支持治疗,同时积极防治并发症等。对于HBV DNA阳性患者,给予恩替卡韦或替诺福韦酯等药物进行抗病毒治疗。血管通路采用股静脉置管,外周循环通路预冲,肝素抗凝,每次治疗前静脉注射地塞米松预防过敏,静脉滴注10%葡萄糖酸钙防治低钙血症。操作过程中全程心电监护、吸氧。在此基础上,DPMAS + PE组采用血浆胆红素吸附器联合血液灌流器进行DPMAS治疗,结束后序贯PE治疗,血液流速120~150 ml/min,血浆分离速度25~33 ml/min,血浆置换量为1500 ml(冰冻血浆),治疗时间为3.5~4.5 h,间隔2~4 d治疗1次。PBA + PE组采用血浆胆红素吸附器进行PBA治疗,结束后序贯PE治疗,具体操作方法同上。

1.5 观察指标 采集患者治疗前及治疗后28 d清晨空腹静脉血。采用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分评估患者病情严重程度。采用AU5400型全自动生化分析仪(OLYMPUS, 日本)检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBil、白蛋白、肾功能、电解质、C反应蛋白(C reactive protein, CRP);采用CA1500型自动凝血分析仪(Sysmex, 日本)检测凝血功能,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和PTA;采用AE180全自动发光免疫分析仪(长光, 中国)检测降钙素原(procalcitonin, PCT);采用BC6900血液细胞分析仪(迈瑞, 中国)检测血常规;采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),试剂盒购自上海依科赛

公司。

1.6 疗效评价标准 治疗28 d后依据临床症状、体征及实验室指标等进行临床好转率评估：临床症状、体征、肝功能指标(TBil $< 5 \times \text{ULN}$)和凝血功能指标(PTA $> 40\%$ 或INR < 1.5)显著改善即为好转^[8]。统计患者12周存活率。

1.7 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析, ALT、AST、TBil、PT及TNF- α 等计量资料符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同组治疗前后采用配对 t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 性别、并发症、好转率等计数资料以例数或百分数表示, 两组间比较采用Pearson χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 按照患者病情、意愿及经济情况, 167例患者共使用人工肝治疗264例次, 平均1.58次/例。DPMAS + PE组86例(共136例次), 其中男性79例, 女性7例, 年龄(42.92 ± 11.33)岁。PBA + PE组81例(共128例次), 其中男性76例, 女性5例, 年龄(44.64 ± 12.71)岁。两组患者年龄、性别、并发症、MELD评分、早期HBV-ACLF构成比和中期HBV-ACLF构成比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 治疗前白细胞计数、血小板计数、白蛋白、肌酐、血钠、血钾及血氯等指标差异也无统计学意义, 见表1。

2.2 两组患者治疗前后肝功能和凝血功能指标 两组患者治疗前ALT、AST、TBil、PT和PTA水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后, DPMAS + PE组患者ALT、AST、TBil水平显著低于PBA + PE组, 差异有统计学意义($t = -3.420$ 、 -3.087 、 -2.993 , $P = 0.001$ 、 0.003 、 0.003); PT和PTA水平差异无统计学意义($t = -0.425$ 、 0.955 , $P = 0.672$ 、 0.343)。与治疗前相比, 两组患者治疗后ALT、AST、TBil和PT显著降低, PTA显著升高, 差异有统计学意义(P 均 < 0.001)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后炎症指标 治疗前, 两组患者PCT、CRP、TNF- α 、IL-6及IL-10水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后, DPMAS + PE组患者PCT、CRP、TNF- α 及IL-6水平均显著低于PBA + PE组, IL-10水平显著高于PBA + PE组, 差异均有统计学意义($t = -3.574$ 、 -2.181 、 -3.258 、 -3.781 、 2.969 , P 均 < 0.05)。与治疗前相比, 两组患者治疗后PCT、CRP、TNF- α 、IL-6及IL-10均显著降低, 差异有统计学意义(P 均 < 0.001)。见表3。

2.4 疗效评估 对于早期HBV-ACLF患者, DPMAS + PE组28 d好转率和12周存活率分别为90.6%、90.6%, 均显著高于PBA + PE组($\chi^2 = 4.979$ 、 4.979 , $P = 0.026$ 、 0.026); 对于中期HBV-ACLF患者, 两组间28 d好转率和12周存活率差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.036$ 、 0.509 , $P = 0.309$ 、 0.476), 见表4。

表1 DPMAS + PE组和PBA + PE组早、中期HBV-ACLF患者的一般资料

项目	DPMAS + PE组(86例)	PBA + PE组(81例)	统计量值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	42.9 ± 11.3	44.6 ± 12.7	$t = -0.928$	0.355
男/女(例)	79/7	76/5	$\chi^2 = 0.242$	0.623
并发症(例)				
感染	20	17	$\chi^2 = 0.124$	0.724
肝性脑病	5	3	$\chi^2 = 0.076^*$	0.783
肝肾综合征	3	1	$\chi^2 = 0.199^*$	0.656
早期HBV-ACLF[例(%)]	64(74.5)	62(76.5)	$\chi^2 = 0.102$	0.858
中期HBV-ACLF[例(%)]	22(25.5)	19(23.5)	$\chi^2 = 0.102$	0.858
MELD评分($\bar{x} \pm s$, 分)	24.57 ± 3.16	24.44 ± 2.60	$t = 2.588$	0.780
白细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	7.87 ± 1.98	7.78 ± 2.21	$t = 0.273$	0.785
血小板计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	122.07 ± 41.46	128.14 ± 42.93	$t = -0.929$	0.354
白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	30.95 ± 3.40	31.55 ± 3.93	$t = -1.048$	0.296
肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	79.81 ± 21.81	76.43 ± 23.21	$t = 0.971$	0.333
血钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	136.62 ± 3.45	136.80 ± 3.07	$t = -0.355$	0.723
血钾($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.01 ± 0.60	3.98 ± 0.47	$t = 0.352$	0.725
血氯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	100.97 ± 5.09	101.54 ± 4.03	$t = -0.804$	0.423

注: “*”为连续校正 χ^2 值, 其他 χ^2 为Pearson χ^2 值。

表2 DPMAS + PE 组和 PBA + PE 组早、中期 HBV-ACLF 患者治疗前后肝功能和凝血功能 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	PT (s)	PTA (%)
DPMAS + PE组	86					
治疗前		584.64 \pm 158.33	489.90 \pm 136.31	327.92 \pm 97.01	27.39 \pm 3.36	30.35 \pm 5.08
治疗后		72.13 \pm 27.37	52.45 \pm 20.46	59.71 \pm 25.27	17.97 \pm 3.53	65.85 \pm 21.20
t 值		28.196	28.604	22.411	17.71	-14.864
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PBA + PE组	81					
治疗前		601.23 \pm 176.96	507.57 \pm 141.09	307.19 \pm 103.83	26.78 \pm 2.94	31.19 \pm 4.73
治疗后		88.33 \pm 31.76	67.90 \pm 24.15	72.87 \pm 29.63	18.30 \pm 3.41	61.59 \pm 18.67
t 值		23.521	27.206	17.693	16.982	-13.781
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		-0.527	-0.670	1.091	0.863	-0.769
P_1 值		0.599	0.504	0.277	0.391	0.444
t_2 值		-3.420	-3.087	-2.993	-0.425	0.955
P_2 值		0.001	0.003	0.003	0.672	0.343

注: 同组间比较采用配对 t 检验, 不同组间比较采用独立样本 t 检验; t_1 值和 P_1 值为两组治疗前相比, t_2 值和 P_2 值为两组治疗后相比。

表3 DPMAS + PE 组和 PBA + PE 组早、中期 HBV-ACLF 患者治疗前后炎症指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
DPMAS + PE组	86					
治疗前		0.95 \pm 0.42	16.42 \pm 6.04	0.026 \pm 0.008	79.59 \pm 8.15	16.72 \pm 2.46
治疗后		0.37 \pm 0.27	7.25 \pm 4.41	0.016 \pm 0.004	54.23 \pm 9.03	25.01 \pm 3.86
t 值		10.626	11.132	10.786	19.608	-15.84
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PBA + PE组	81					
治疗前		0.88 \pm 0.40	15.15 \pm 5.94	0.027 \pm 0.009	80.57 \pm 6.65	17.26 \pm 2.12
治疗后		0.58 \pm 0.25	9.70 \pm 5.57	0.020 \pm 0.005	62.65 \pm 10.82	22.56 \pm 3.51
t 值		5.489	6.107	5.984	12.294	-12.081
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		0.805	1.103	-0.824	-0.586	-1.052
P_1 值		0.423	0.272	0.412	0.559	0.296
t_2 值		-3.574	-2.181	-3.258	-3.781	2.969
P_2 值		0.001	0.032	0.002	< 0.001	0.004

注: 同组间比较采用配对 t 检验, 不同组间比较采用独立样本 t 检验; t_1 值和 P_1 值为两组治疗前相比, t_2 值和 P_2 值为两组治疗后相比。

表4 DPMAS + PE 组和 PBA + PE 组早、中期 HBV-ACLF 患者疗效 [例 (%)]

组别	例数	28 d好转率	12周存活率
早期HBV-ACLF			
DPMAS + PE组	64	58 (90.6)	58 (90.6)
PBA + PE组	62	47 (75.8)	47 (75.8)
χ^2 值		4.979	4.979
P 值		0.026	0.026
中期HBV-ACLF			
DPMAS + PE组	22	15 (68.2)	14 (63.6)
PBA + PE组	19	10 (52.6)	10 (52.6)
χ^2 值		1.036	0.509
P 值		0.309	0.476

3 讨论

ACLF是临床常见的严重肝病,在我国最常见的病因为HBV感染,具有发病机制复杂、病情进展快、治疗难度大及病死率高的特点^[9]。研究表明,免疫调节失衡和过度的炎症反应在ACLF发生发展过程中发挥重要作用,免疫失衡介导的炎症反应是始动因素,肝脏库普弗细胞激活后释放大量的TNF- α 和IL-6等促炎因子会导致肝组织损伤甚至肝衰竭^[10-12]。目前除肝移植外尚缺乏特异有效的治疗手段^[13,14],但肝源有限、移植后排斥反应严重及费用高等因素限制了该方法在临床上的广泛应用^[15,16]。人工肝系统通过体外装置(机械、生物、物理化学等装置)可有效清除患者体内的炎性和毒性物质,同时对肝脏必需物质进行补充,能改善患者机体内环境,起到暂时代替部分肝功能的作用,从而为患者肝功能恢复、肝细胞的再生及肝脏移植等创造一定条件^[17,18]。人工肝分为非生物型、生物型和混合型3种,目前应用最广泛的是非生物型人工肝,针对不同类型的人工肝组合技术也有较多临床应用和研究结果。PBA治疗采用离子交换树脂(BS330)进行吸附,依靠静电作用力及亲脂结合特异性,可清除患者体内过多的胆红素和胆汁酸,达到净化血液的目的^[19,20]。DPMAS在PBA治疗的基础上增加了一个可吸附中大分子毒素的广谱吸附剂(HA330-II),联合应用中性大孔树脂和离子交换树脂两种吸附剂在特异性吸附胆红素的同时还可增强体内各种毒素和炎性介质等有害物质的清除,提高救治成功率,改善患者预后^[21-23]。有研究表明,DPMAS疗效显著优于PBA^[24],DPMAS + PE治疗可补充白蛋白及凝血因子等生物活性物质,显著降低血清胆红素水平,改善患者整体生存率,提高ACLF早期治疗的有效率^[25,26]。

本研究对DPMAS + PE和PBA + PE治疗早、中期HBV-ACLF患者的肝功能及炎症指标等进行了比较。结果表明,DPMAS + PE组患者治疗后肝功能指标(ALT、AST及TBil)显著低于PBA + PE组,提示DPMAS + PE更有利于患者肝功能的恢复。由于炎性介质的大量释放,患者PCT、CRP、TNF- α 及IL-6等炎症指标显著升高^[27,28]。本研究表明,DPMAS + PE组患者治疗后炎性介质水平(PCT、CRP、TNF- α 及IL-6)显著低于PBA + PE组,抗炎因子IL-10显著高于PBA + PE组,提示DPMAS + PE可有效清除患者体内的炎性细胞因子和毒性物质,改善内环境,促进抗炎因子的生成,与秦浩等^[29]研究显示DPMAS + PE能纠正抗炎及促炎因子失衡的结果相似。本研究中DPMAS + PE组早期HBV-ACLF

患者28 d好转率和12周存活率均显著高于PBA + PE组,提示DPMAS + PE可显著提高早期肝衰竭的疗效,与相关文献报道一致^[26]。在肝衰竭早期,肝细胞再生能力强,DPMAS + PE治疗可清除胆红素和炎性介质,补充白蛋白,可为患者肝细胞的修复再生提供良好环境,延缓病情进展。在临床实践过程中应准确评估HBV-ACLF患者的分期及病情,及早选择合理的个体化治疗方案。

综上,早、中期HBV-ACLF患者应用人工肝治疗能够获得良好效果,DPMAS联合PE治疗更有助于控制炎症、改善肝功能、提高早期HBV-ACLF患者的治疗效果。

参考文献

- [1] JALAN R, GINES P, OLSON J C, et al. Acute-on chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2012, 57(6): 1336-1348.
- [2] 王兆勋, 周渐, 施文娟, 等. 98例HBV相关慢加急性肝衰竭患者的临床特征与分析[J]. 肝脏, 2019, 24(10): 1176-1177.
- [3] KARVELLAS C J, SUBRAMANIAN R M. Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure[J]. Crit Care Clin, 2016, 32(3): 439-451.
- [4] 杨荣利, 周恒杰. 人工肝技术的研究进展[J]. 华西医学, 2018, 33(7): 810-815.
- [5] 李爽, 刘静, 陈煜. 非生物型人工肝在肝衰竭中的临床应用及进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1909-1915.
- [6] 危敏, 彭虹, 熊庭婷, 等. 新型人工肝组合技术双重血浆分子吸附联合血浆置换与单纯血浆置换治疗肝衰竭[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(14): 2235-2240.
- [7] CHE X Q, LI Z Q, CHEN Z, et al. Plasma exchange combining with plasma bilirubin adsorption effectively removes toxic substances and improves liver functions of hepatic failure patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(4): 1118-1125.
- [8] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44.
- [9] 彭思璐, 刘冰, 孙宏, 等. HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后及其影响因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 545-548.
- [10] 丁蕊, 赵红, 闫杰, 等. 慢加急性肝衰竭的定义及治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 1-5.
- [11] 张耿林, 高志良. 探索乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭免疫调节治疗的新思路[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(1): 1-5.
- [12] 陈智, 朱海红, 杨英. 细胞因子风暴与肝衰竭[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(10): 981-983.
- [13] MENDIZABAI M, SILVA M O. Liver transplantation in acute liver failure: a challenging scenario[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(4): 1523-1531.
- [14] MCCAUGHAN G W, CRAWFORD M, SANDROUSSI C, et al. Assessment of adult patients with chronic liver failure for liver transplantation in 2015: who and when?[J]. Intern Med J, 2016, 46(4): 404-412.
- [15] 周政俊, 李杰群, 宾阳阳, 等. 供体风险指数对慢加急性肝衰竭肝移植治疗早期预后的影响: 单中心159例经验[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 318-322.

- [16] 李杰群, 周政俊, 宾阳阳, 等. 肝移植治疗慢加急性肝功能衰竭159例的临床效果总结[J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(8): 492-496.
- [17] 李爽, 刘静, 陈煜. 非生物型人工肝在肝衰竭中的临床应用及进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1909-1915.
- [18] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(2): 97-103.
- [19] 曾湘丽, 肖平, 周巧玲, 等. 胆红素吸附治疗高胆红素血症的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(3): 110-113.
- [20] 刘月英, 黄建荣. 非生物型人工肝治疗的变迁与展望[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9): 646-650.
- [21] 殷桂春, 轧春妹, 李谦, 等. 两台血液灌流机组合实现双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 738-742.
- [22] 李荣华, 傅蕾, 黄燕, 等. 双重血浆分子吸附治疗肝衰竭的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(1): 78-82.
- [23] YAO J, LI S, ZHOU L, et al. Therapeutic effect of double plasma molecular adsorption system and sequential half-dose plasma exchange in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Apher, 2019, 34(4): 392-398.
- [24] 张宝文, 阳学凤, 罗湘俊, 等. 双重血浆吸附、胆红素吸附及血浆置换治疗肝衰竭的疗效比较[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(12): 103-106.
- [25] 张静, 尹芳, 罗贯虹, 等. 血浆置换序贯双重血浆分子吸附治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者疗效及短期生存分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 85-88.
- [26] 钟珊, 王娜, 赵静, 等. 血浆置换联合双重血浆吸附治疗提高慢加急性肝衰竭预后[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 744-749.
- [27] 过小叶, 周学士, 邱源旺, 等. 血清炎症因子水平与慢加急(亚急)性肝衰竭病情进展的相关性研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(12): 1485-1486.
- [28] 谭立明, 蒙仪妹, 隆婷婷, 等. 降钙素原、D-二聚体、C-反应蛋白对慢加急性肝衰竭患者并发感染的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 410-415.
- [29] 秦浩, 王洋, 魏金刚, 等. 半量血浆置换联合双重血浆分子吸附系统对慢加急性肝衰竭患者炎症反应、免疫功能及肝功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 485-489, 509.

收稿日期: 2020-11-21

吴蓓, 杜凌遥, 马元吉, 等. 不同组合人工肝支持系统治疗乙型肝炎病毒相关早、中期慢加急性肝衰竭患者的疗效及对炎症指标的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(1): 32-38.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》视频及幻灯文献引用格式说明

为了更好地发挥医学学术性电子期刊的文献作用, 方便和规范引用电子期刊的视频文献和幻灯文献, 现将文献著录和引用规范说明如下。

1. 在制作视频及幻灯文献时体例格式应规范, 片头应有片名、著作者姓名及单位, 片尾应有责任编辑、制作者、出版者及其单位。

2. 视频和幻灯文献引用格式标注在视频或幻灯文献播放窗口下方, 方便读者引用。视频或幻灯文献著录格式: 周祥福. 截石位经皮肾镜取石术及经尿道前列腺电切术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2010, 4(1).

3. 视频和幻灯文献科学引用相关文献。①视频文献: 在正片结束后(即制作者及出版者署名前)列出本片的所有引用文献, 引用文献按在视频中出现的先后顺序编码著录。②幻灯文献: 作者引用的文献须随幻灯同页面标注, 标注在当前页面最下方, 格式: [1] 刘志华, 周祥福. 输尿管下段结石的治疗进展[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2010, 4(1): 76-78. 引用文献按在幻灯片中出现的先后顺序编码著录, 并在幻灯课件最后再次按顺序列出所有引用文献。③文献引用具体格式依据“GB/T 7714-2015文后参考文献著录规则”(即同文本文章的文献著录格式)。

本刊编辑部